

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 59-101448

(43)Date of publication of application : 12.06.1984

(51)Int.Cl.

C07C103/375
A61K 31/16
A61K 31/40
A61K 31/445
A61K 31/495
A61K 31/55
C07C102/00
C07C103/58
C07D207/09
C07D211/22
C07D211/42
C07D211/56
C07D243/08
C07D295/18

(21)Application number : 57-208678

(22)Date of filing : 30.11.1982

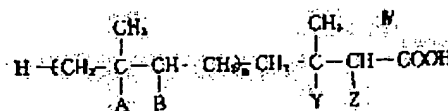
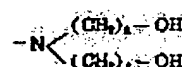
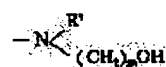
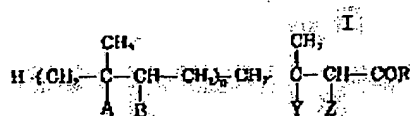
(71)Applicant : EISAI CO LTD

(72)Inventor : YAMATSU ISAO
SUZUKI TAKESHI
ABE SHINYA
NAKAMOTO KOJI
KAJIWARA SHOJI
FUJIMORI TORU
HARADA KOKICHI
KITAMURA SHINICHI

(54) POLYPRENYLCARBOXYLIC ACID AMIDE, ITS PREPARATION, AND DRUG CONTAINING IT

(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A compound shown by the formula I [A, B, Y, and Z are H, or A and B are linked, Y and Z are linked, to form single bond; n is integer of 0W 4; R is group shown by the formula II (R1 is H, or lower alkyl; m is integer of 0W5), group shown by the formula III (k and l are integer of 1W5), group shown by the formula -NHCH2COOR2 (R2 is lower alkyl, aryl), etc.], and its salt.



EXAMPLE: N-(3,7,11,15-Tetramethyl-2,6,10,14-hexadecatetraenoyl)-ethanolamine.

USE: Having improved anti-PAF (plateletactivating factor) action, and anti-thrombin action, useful as a blood pressure adjustor, antiallergic agent, etc. Having extremely low toxicity, very high safety, capable of being administered for a long period.

PROCESS: A polyprenylcarboxylic acid shown by the formula IV or its reactive derivative is reacted with an amine shown by the formula RH so that it is amidated, to give a compound shown by the formula I.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—101448

⑤ Int. Cl.³ 識別記号 庁内整理番号
 C 07 C 103/375 7375—4H
 A 61 K 31/16 7330—4C
 31/40 7330—4C
 31/445 A B E 7169—4C
 31/495 A C B 7169—4C
 31/55 7169—4C
 C 07 C 102/00 7375—4H
 103/58 7375—4H
 C 07 D 207/09 7242—4C
 211/22 7138—4C
 211/42 7138—4C ※

⑬ 公開 昭和59年(1984)6月12日

発明の数 4
 審査請求 未請求

(全 21 頁)

⑭ ポリプレニルカルボン酸アミドおよびその製造方法ならびにそれを含有する医薬

茨城県稲敷郡牛久町柏田3605—669

⑮ 出 願 人 エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4丁目6番10号

⑯ 特 願 昭57—208678

⑰ 出 願 昭57(1982)11月30日

⑱ 発 明 者 山津功

最終頁に続く

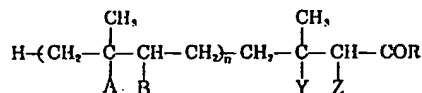
明 細 書

1. 発明の名称

ポリプレニルカルボン酸アミドおよびその製造方法ならびにそれを含有する医薬

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



(式中 A, B, Y, Z は、ともに水素原子であるか、若しくは A と B, Y と Z が一緒になって単結合を表わす。n は 0 ~ 4 の整数を示す。R は

式 $\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R}' \\ \text{(CH}_2\text{)}_m \text{OH} \end{smallmatrix}$ (式中 R' は水素原子または低級アルキル基を意味し、m は 1 ~ 5 の整数を示す)

で示される基、式 $\text{N} \begin{smallmatrix} \text{(CH}_2\text{)}_k \text{OH} \\ \text{(CH}_2\text{)}_l \text{OH} \end{smallmatrix}$ (式中 k およ

び l は 1 ~ 5 の整数を示す) で示される基、

式 $\text{—NHCH}_2\text{COOR}^2$ (式中 R² は水素、低級アルキル基またはアリール基を示す) で示される基、

式 $\text{—NH—(CH}_2\text{)}_p \text{N} \begin{smallmatrix} \text{R}^3 \\ \text{R}^4 \end{smallmatrix}$ (式中 p は 0 ~ 5 の整数を意味し、R³ および R⁴ は低級アルキル基を意味する)

で示される基、式 $\text{—NH(CH}_2\text{)}_q \text{—N}^{\oplus} \begin{smallmatrix} \text{R}^5 \\ \text{R}^6 \end{smallmatrix} \cdot \text{X}^{\ominus}$ (式中

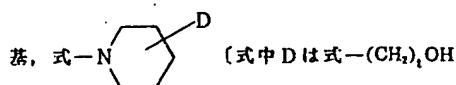
q は 1 ~ 5 の整数を意味し、R⁵, R⁶ および R⁷ は低級アルキル基を意味し、X はハロゲン原子を意味

する) で示される基、式 $\text{—N} \begin{smallmatrix} \text{R}^8 \\ \text{(CH}_2\text{)}_r \end{smallmatrix} \text{N—R}^9$ (式中

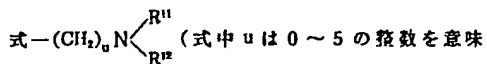
r は 2 または 3 の整数を意味し、R⁸ は低級アルキル基を示す) で示される基、

式 $\text{—N} \begin{smallmatrix} \text{R}^8 \\ \text{(CH}_2\text{)}_s \end{smallmatrix} \text{N}^{\oplus} \begin{smallmatrix} \text{R}^9 \\ \text{R}^{10} \end{smallmatrix} \cdot \text{X}^{\ominus}$ (式中 s は 2 または 3 の整数を意味し、R⁸ および R⁹ は低級アルキル基を意

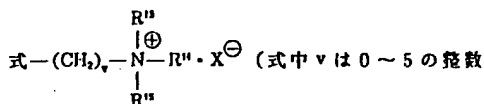
味し、Xはハロゲン原子を意味する)で示される



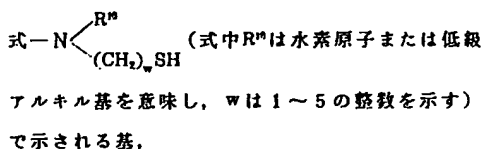
(式中tは0~5の整数を意味する)で示される基、



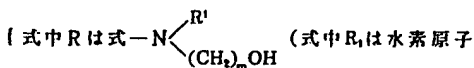
し、R^{II}およびR^{III}は水素原子または低級アルキル基を意味する)で示される基、または



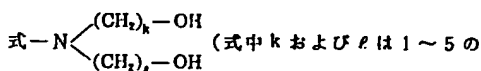
を意味し、R^{IV}、R^VおよびR^{VI}は低級アルキル基を意味し、Xはハロゲン原子を意味する)で示される基を意味する)で示される基、



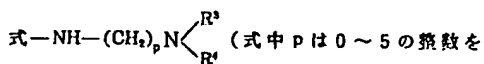
若しくはAとB、YとZが一結になって単結合を表わす。nは0~4の整数を示す。)で表わされるポリプレニルカルボン酸またはその反応性誘導体を、一般式RH



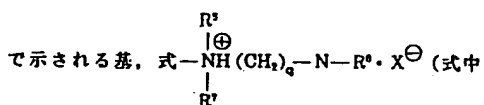
または低級アルキル基を意味し、mは1~5の整数を示す)で示される基、



整数を示す)で示される基、式-NHCH₂COOR⁸ (式中R⁸は低級アルキル基またはアリール基を示す)で示される基、

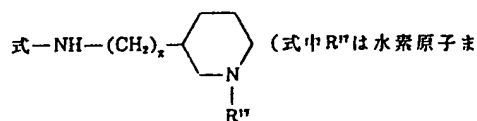


意味し、R⁹およびR¹⁰は低級アルキル基を意味する)

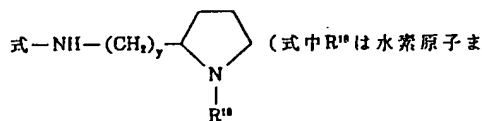


qは1~5の整数を意味し、R¹¹、R¹²およびR¹³は低

-特開昭59-101448(2)

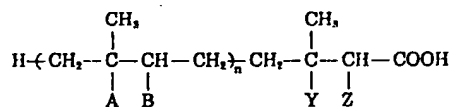


たは低級アルキル基を意味し、xは⁰~5の整数を示す)で示される基、または



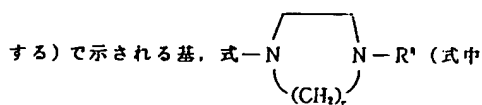
たは低級アルキル基を意味し、yは1~5の整数を示す)で示される基を意味する。)で表わされるポリプレニルカルボン酸アミドおよびその薬理的に許容できる塩。

(2) 一般式

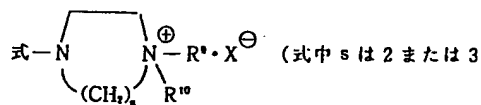


(式中A、B、Y、Zは、ともに水素原子であるか、

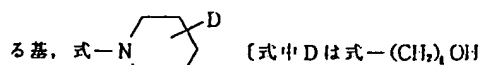
級アルキル基を意味し、Xはハロゲン原子を意味



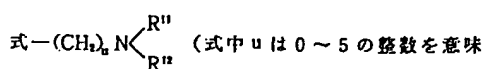
rは2または3の整数を意味し、R¹⁶は低級アルキルを示す)で示される基、



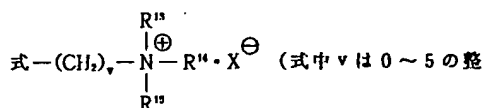
の整数を意味し、R¹⁸およびR¹⁹は低級アルキル基を意味し、Xはハロゲン原子を意味する)で示され

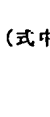
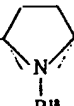


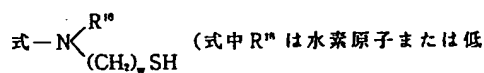
(式中tは0~5の整数を意味する)で示される基、

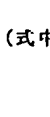


し、R¹¹およびR¹²は水素原子または低級アルキル基を意味する)で示される基、または

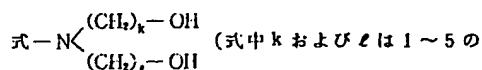
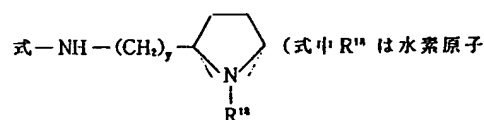


数で示される基, 式-NH-(CH₂)_x- (式中 R¹⁷ は水素原子または低級アルキル基を意味し, w は 1~5 の整数を示す) で示される基, 式-NH-(CH₂)_y- (式中 R¹⁸ は水素原子

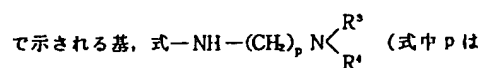


で示される基, 式-NH-(CH₂)_x- (式中

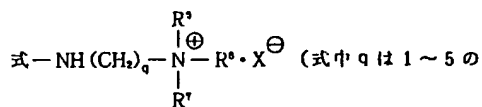
R¹⁷ は水素原子または低級アルキル基を意味し, x は 1~5 の整数を示す) で示される基, または



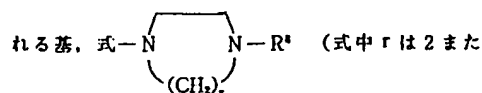
で示される基, 式-NHCH₂COOR² (式中 R² は低級アルキル基またはアリール基を示す)



で示される基, 式-NH(CH₂)_q-N[⊕](R⁵)₂R⁶·X[⊖] (式中 q は 1~5 の整数を意味し, R⁵, R⁶ および R⁷ は低級アルキル基を意味し, X はハロゲン原子を意味する) で示される基, 式-N[⊕](CH₂)_rN-R⁸ (式中 r は 2 または 3 の整数を意味し, R⁸ は低級アルキル基を示す) で示される基,

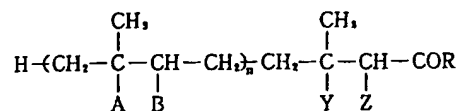


で示される基, 式-N[⊕](CH₂)_rN-R⁸ (式中 r は 2 または 3 の整数を意味し, R⁸ は低級アルキル基を示す) で示される基,



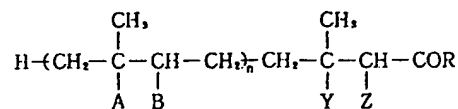
で示される基, 式-N[⊕](CH₂)_v-N-R¹⁰·X[⊖] (式中 v は 0~5 の整数を意味し, R¹⁰, R¹¹ および R¹² は低級アルキル基を意味し, X はハロゲン原子を意味する) で示される基,

または低級アルキル基を意味し, y は 1~5 の整数を示す) で示される基を意味する。) で表わされるアミンと反応せしめることを特徴とする一般式

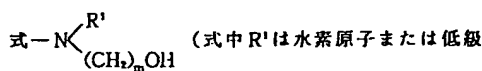


で表わされるポリプレニルカルボン酸アミドの製造方法。

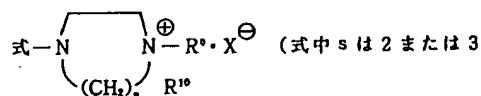
(3) 一般式



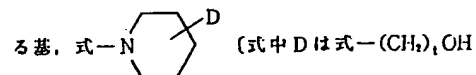
(式中 A, B, Y, Z は, ともに水素原子であるか, 若しくは A と B, Y と Z が一緒になって単結合を表わす。n は 0~4 の整数を示す。R は



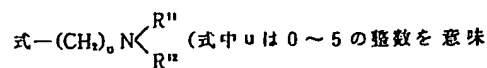
で示される基,



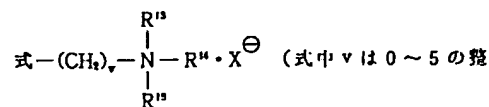
で示される基, 式-N[⊕](CH₂)_l-N-R¹⁰ (式中 l は 0~5 の整数を意味する) で示される基,



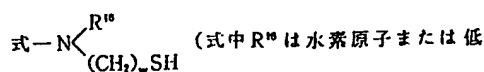
で示される基, 式-(CH₂)_u-N[⊕](R¹¹)₂R¹² (式中 u は 0~5 の整数を意味し, R¹¹ および R¹² は水素原子または低級アルキル基を意味する) で示される基, または



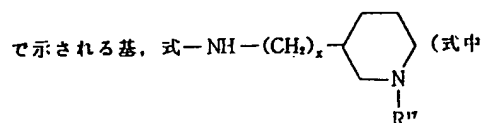
で示される基, 式-(CH₂)_v-N[⊕](R¹³)₂R¹⁴·X[⊖] (式中 v は 0~5 の整数を意味し, R¹³, R¹⁴ および R¹⁵ は低級アルキル基を意味し, X はハロゲン原子を意味する) で示される基,



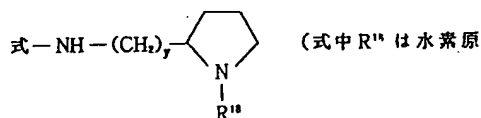
で示される基, 式-(CH₂)_v-N[⊕](R¹³)₂R¹⁴·X[⊖] (式中 v は 0~5 の整数を意味し, R¹³, R¹⁴ および R¹⁵ は低級アルキル基を意味し, X はハロゲン原子を意味する) で示される基,



級アルキル基を意味し、w は 1 ～ 5 の整数を示す)

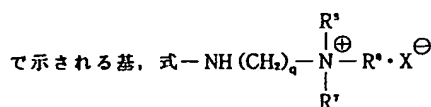


R^w は水素原子または低級アルキル基を意味し、x は 1 ～ 5 の整数を示す) で示される基、または

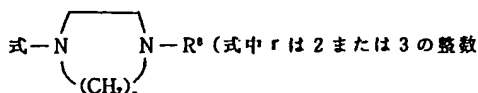


子または低級アルキル基を意味し、y は 1 ～ 5 の整数を示す) で示される基を意味する。) で表わされるポリプレニルカルボン酸アミドおよびその薬理的に許容できる塩を有効成分とする抗 PAF 作用に基づく医薬。

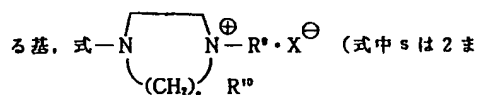
意味し、R³ および R⁴ は低級アルキル基を意味する)



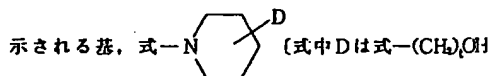
(式中 q は 1 ～ 5 の整数を意味し、R³, R⁴ および R⁵ は低級アルキル基を意味し、X はハロゲン原子を意味する) で示される基、



を意味し、R³ は低級アルキル基を示す) で示される基、

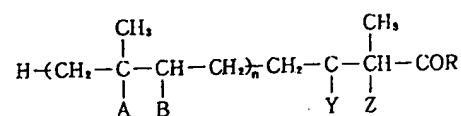


たは 3 の整数を意味し、R³ および R⁴ は低級アルキル基を意味し、X はハロゲン原子を意味する) で

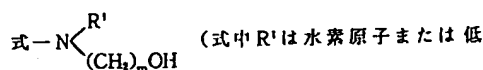


(式中 t は 0 ～ 5 の整数を意味する) で示される基、

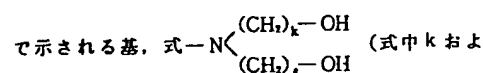
(4) 一般式



{ 式中 A, B, Y, Z は、ともに水素原子であるか、若しくは A と B, Y と Z が一緒になって単結合を表わす。n は 0 ～ 4 の整数を示す。R は、

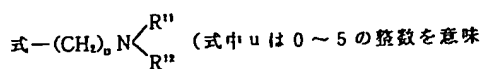
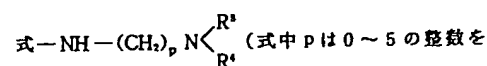


級アルキル基を意味し、m は 1 ～ 5 の整数を示す)

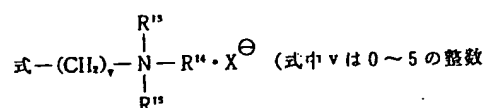


び l は 1 ～ 5 の整数を示す) で示される基、

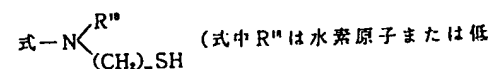
式-NHCH₂COOR² (式中 R² は低級アルキル基またはアリール基を示す) で示される基、



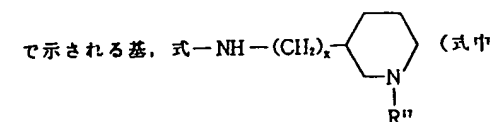
し、R¹¹ および R¹² は水素原子または低級アルキル基を意味する) で示される基、または



を意味し、R¹³, R¹⁴ および R¹⁵ は低級アルキル基を意味し、X はハロゲン原子を意味する) で示される基を意味する) で示される基、

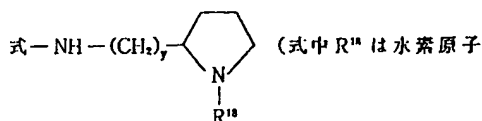


級アルキル基を意味し、w は 1 ～ 5 の整数を示す)



R^w は水素原子または低級アルキル基を意味し、

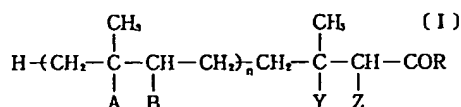
x は $\frac{0}{4}$ までの整数を示す) で示される基, または



または低級アルキル基を意味し, y は 1~5 の整数を示す) で示される基を意味する。) で表わされるポリプレニルカルボン酸アミドおよびその薬理的に許容できる塩を有効成分とする抗トロンビン作用に基づく医薬。

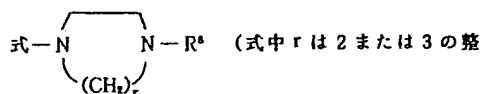
3. 発明の詳細な説明

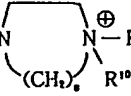
本発明は、医薬として優れた作用を有する新規なポリプレニルカルボン酸アミドに関する。更に詳しく述べれば、一般式



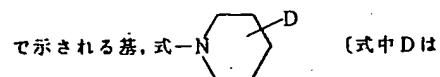
(式中 A, B, Y, Z は、ともに水素原子であるか、若しくは A と B, Y と Z が一緒になって単結合を

意味する) で示される基,




れる基, 式 —N—  $\text{—R}^9 \cdot X^\ominus$ (式中 s は 2

または 3 の整数を意味し, R^8 および R^9 は低級アルキル基を意味し, X はハロゲン原子を意味する)

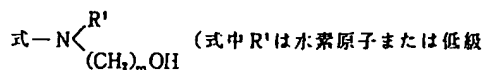


式 $\text{—(CH}_2\text{)}_t\text{OH}$ (式中 t は 0~5 の整数を意味する)

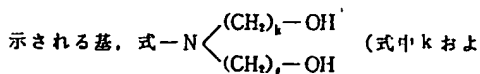
で示される基, 式 $\text{—(CH}_2\text{)}_u\text{N}$  (式中 u は 0~

5 の整数を意味し, R^{12} および R^{13} は水素原子または低級アルキル基を意味する) で示される基, または

表わす。 n は 0~4 の整数を示す。 R は

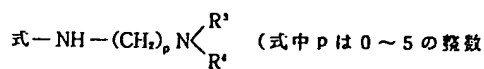


アルキル基を意味し, m は 1~5 の整数を示す) で

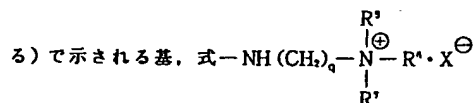


び l は 1~5 の整数を示す) で示される基,

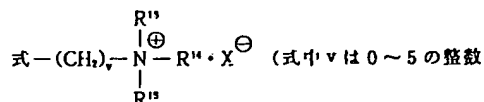
式 $\text{—NHCH}_2\text{COOR}^2$ (式中 R^2 は低級アルキル基またはアリール基を示す) で示される基,



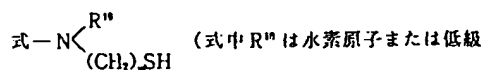
を意味し, R^3 および R^4 は低級アルキル基を意味す



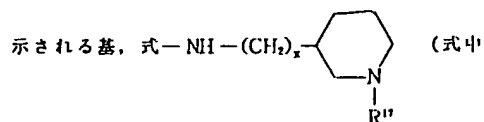
(式中 q は 1~5 の整数を意味し, R^5, R^6 および R^7 は低級アルキル基を意味し, X はハロゲン原子を



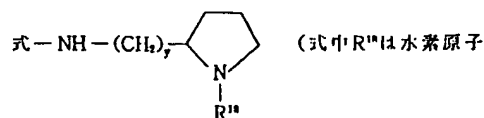
を意味し, R^{14}, R^{15} および R^{16} は低級アルキル基を意味し, X はハロゲン原子を意味する) で示される基,



アルキル基を意味し, w は 1~5 の整数を示す) で



R^{18} は水素原子または低級アルキル基を意味し, x は $\frac{0}{4}$ までの整数を示す) で示される基, または



または低級アルキル基を意味し, y は 1~5 の整

数を示す)で示される基を意味する。)で表わされるポリプレニルカルボン酸アミドおよびその薬理的に許容できる塩;およびその製造方法;ならびにそれを含有する医薬に関する。

上記の一般式(I)において、 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}$ および R^{18} の定義中にみられる低級アルキル基とは、炭素数1~6の直鎖若しくは分枝状のアルキル基、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、1-メチルプロピル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、1-エチルプロピル、イソアミル、*n*-ヘキシル基などを意味する。またハロゲン原子とは具体的には、塩素、臭素、ヨウ素、フッ素を意味する。

また、本発明化合物は、A、BまたはY、Zが一緒になって単結合を示す場合は、種々の立体異性体が存在しうるが、本発明においては、それらの異性体のいずれをも含むものである。

Rの置換基の種類により本発明化合物は塩を形成する場合があるが、その場合、薬理的に許容さ

れる無機酸または有機酸と反応させて容易に酸付加塩とすることができる。かかる無機酸としては例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸などを、また有機酸としては例えばマレイン酸、フマル酸、コハク酸、酢酸、マロン酸、クエン酸、安息香酸などをあげることができる。

次に本発明の代表的化合物の一例を列記するが、本発明がこれらの化合物に限定されることがないことはいうまでもない。

- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-エタノールアミン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-プロパノールアミン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-ブチルアルコールアミン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-アミルアルコールアミン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-ジプロパノールアミン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-N-β-ヒドロキシエチル-プロパノールアミン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-グリシン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-グリシンエチルエステル
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-グリシンプロピルエステル
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-グリシンアミルエステル
- 3-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイルアミノ)-1-エチルピペリジン
- 2-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10,

- コールアミン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-ヘキシルアルコールアミン
- N-メチル-N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-エタノールアミン
- N-メチル-N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-プロパノールアミン
- N-エチル-N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-エタノールアミン
- N-エチル-N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-プロパノールアミン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-ジエタノールアミン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10,

- 14-ヘキサデカテトラエノイルアミノメチル-
1-エチルピロリジン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10,
14-ヘキサデカテトラエノイル)-エチレンジ
アミン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10,
14-ヘキサデカテトラエノイル)-エチレンジ
アミン塩酸塩
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10,
14-ヘキサデカテトラエノイル)-N', N'-ジ
メチルエチレンジアミン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10,
14-ヘキサデカテトラエノイル)-N', N'-ジ
エチルエチレンジアミン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10,
14-ヘキサデカテトラエノイル)-N'-メチル-
N'-エチルエチレンジアミン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10,
14-ヘキサデカテトラエノイル)-N', N'-ジ
メチル-1, 3-ジアミノプロパン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10,
14-ヘキサデカテトラエノイル)-N', N'-ジ
エチル-1, 3-ジアミノプロパン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10,
14-ヘキサデカテトラエノイル)-N'-メチル
-N'-エチル-1, 3-ジアミノプロパン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10,
14-ヘキサデカテトラエノイル)-N', N', N'
-トリメチルエチレンジアミンクロライド
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10,
14-ヘキサデカテトラエノイル)-N', N', N'
-トリメチルエチレンジアミンヨ-ダイド
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10,
14-ヘキサデカテトラエノイル)-N', N', N'
-トリエチルエチレンジアミンクロライド
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10,
14-ヘキサデカテトラエノイル)-N', N', N'
-トリエチルエチレンジアミンヨ-ダイド
- 1-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10,
14-ヘキサデカテトラエノイル)-4-メチル
- 14-ヘキサデカテトラエノイル)-4, 4-ジエ
チルビペラジンクロライド
- N-(3, 7, 11, 15-テトラ^{メチル}~~メチル~~-2, 6,
10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-3-ヒド
ロキシビペリジン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラ^{メチル}~~メチル~~-2, 6,
10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-2-ヒド
ロキシメチルビペリジン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラ^{メチル}~~メチル~~-2, 6,
10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-3-(ジメ
チルアミノ)-ビペリジン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラ^{メチル}~~メチル~~-2, 6,
10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-3-(ジ
エチルアミノ)-ビペリジン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラ^{メチル}~~メチル~~-2, 6,
10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-2-(ジ
メチルアミノメチル)-ビペリジン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラ^{メチル}~~メチル~~-2, 6,
10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-2-(ジ
エチルアミノメチル)-ビペリジン
- ビペラジン
- 1-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10,
14-ヘキサデカテトラエノイル)-4-エチル
ビペラジン
- 1-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10,
14-ヘキサデカテトラエノイル)-4-プロピ
ルビペラジン
- 1-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10,
14-ヘキサデカテトラエノイル)-4-メチル
-ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン
- 1-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10,
14-ヘキサデカテトラエノイル)-4-エチル
-ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン
- 1-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10,
14-ヘキサデカテトラエノイル)-4-プロピ
ル-ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン
- 1-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10,
14-ヘキサデカテトラエノイル)-4, 4-ジ
メチルビペラジンクロライド
- 1-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10,

- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-ヘキサデカノイル)-エタノールアミン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-ヘキサデカノイル)-プロパノールアミン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-ヘキサデカノイル)-ジエタノールアミン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-ヘキサデカノイル)-グリシン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-ヘキサデカノイル)-エチレンジアミン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-ヘキサデカノイル)-エチレンジアミン塩酸塩
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-ヘキサデカノイル)-N', N'-ジメチルエチレンジアミン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-ヘキサデカノイル)-N', N', N'-トリメチルエチレンジアミンクロライド
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-ヘキサデカノイル)-3-ヒドロキシピペリジン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-ヘキサデカ

デセノイル)-プロパノールアミン

- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2-ヘキサデセノイル)-ジエタノールアミン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2-ヘキサデセノイル)-グリシン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2-ヘキサデセノイル)-エチレンジアミン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2-ヘキサデセノイル)-エチレンジアミン塩酸塩
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2-ヘキサデセノイル)-N', N'-ジメチルエチレンジアミン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2-ヘキサデセノイル)-N', N', N'-トリメチルエチレンジアミンクロライド
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2-ヘキサデセノイル)-3-ヒドロキシピペリジン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2-ヘキサデセノイル)-2-ヒドロキシメチルピペリジン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2-ヘキサデセノイル)-3-(ジメチルアミノ)-ピペ

ノイル)-2-ヒドロキシメチルピペリジン

- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-ヘキサデカノイル)-3-(ジメチルアミノ)-ピペリジン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-ヘキサデカノイル)-2-(ジメチルアミノメチル)-ピペリジン
- 1-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-ヘキサデカノイル)-4-メチルピペラジン
- 1-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-ヘキサデカノイル)-4-メチル-ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン
- N-メチル-N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-ヘキサデカノイル)-エタノールアミン
- 3-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-ヘキサデカノイルアミノ)-1-エチルピペリジン
- 2-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-ヘキサデカノイルアミノメチル)-1-エチルピロリジン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2-ヘキサデセノイル)-エタノールアミン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2-ヘキサ

リジン

- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2-ヘキサデセノイル)-2-(ジメチルアミノメチル)-ピペリジン
- 1-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2-ヘキサデセノイル)-4-メチルピペリジン
- 1-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2-ヘキサデセノイル)-4-メチル-ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン
- N-メチル-N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2-ヘキサデセノイル)-エタノールアミン
- 3-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2-ヘキサデセノイルアミノ)-1-エチルピペリジン
- 2-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2-ヘキサデセノイルアミノメチル)-1-エチルピロリジン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-6, 10, 14-ヘキサデカトリエノイル)-エタノールアミン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-6, 10, 14-ヘキサデカトリエノイル)-プロパノールアミン

- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-6, 10, 14-ヘキサデカトリエノイル)-ジエタノールアミン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-6, 10, 14-ヘキサデカトリエノイル)-グリシン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-6, 10, 14-ヘキサデカトリエノイル)-エチレンジアミン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-6, 10, 14-ヘキサデカトリエノイル)-エチレンジアミン塩酸塩
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-6, 10, 14-ヘキサデカトリエノイル)-N', N'-ジメチルエチレンジアミン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-6, 10, 14-ヘキサデカトリエノイル)-N', N', N'-トリメチルエチレンジアミンクロライド
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-6, 10, 14-ヘキサデカトリエノイル)-3-ヒドロキシピペリジン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-6, 10, 14-ヘキサデカトリエノイルアミノ)-2-ヒドロキシメチルピペリジン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-6, 10, 14-ヘキサデカトリエノイル)-2-(ジメチルアミノ)-ピペリジン
- N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-6, 10, 14-ヘキサデカトリエノイル)-2-(ジメチルアミノ)-ピペリジン
- 1-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-6, 10, 14-ヘキサデカトリエノイル)-4-メチルピペラジン
- 1-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-6, 10, 14-ヘキサデカトリエノイル)-4-ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン
- N-メチル-N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-6, 10, 14-ヘキサデカトリエノイル)-エタノールアミン
- 3-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-6, 10, 14-ヘキサデカトリエノイルアミノ)-1-エチルピペリジン
- 2-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-6, 10, 14-ヘキサデカトリエノイルアミノ)-1-エチルピペリジン
- N-(3, 7, 11-トリメチル-2, 6, 10-ドデカトリエノイル)-エタノールアミン
- N-(3, 7, 11-トリメチル-2, 6, 10-ドデカトリエノイル)-プロパノールアミン
- N-(3, 7, 11-トリメチル-2, 6, 10-ドデカトリエノイル)-ジエタノールアミン
- N-(3, 7, 11-トリメチル-2, 6, 10-ドデカトリエノイル)-グリシン
- N-(3, 7, 11-トリメチル-2, 6, 10-ドデカトリエノイル)-エチレンジアミン
- N-(3, 7, 11-トリメチル-2, 6, 10-ドデカトリエノイル)-エチレンジアミン塩酸塩
- N-(3, 7, 11-トリメチル-2, 6, 10-ドデカトリエノイル)-N', N'-ジメチルエチレンジアミン
- N-(3, 7, 11-トリメチル-2, 6, 10-ドデカトリエノイル)-N', N', N'-トリメチルエチレンジアミンクロライド
- N-(3, 7, 11-トリメチル-2, 6, 10-ドデカトリエノイル)-3-ヒドロキシピペリジン
- N-(3, 7, 11-トリメチル-2, 6, 10-ドデカトリエノイル)-2-ヒドロキシピペリジン
- N-(3, 7, 11-トリメチル-2, 6, 10-ドデカトリエノイル)-3-ジメチルアミノ-ピペリジン
- N-(3, 7, 11-トリメチル-2, 6, 10-ドデカトリエノイル)-2-ジメチルアミノ-ピペリジン
- 1-(3, 7, 11-トリメチル-2, 6, 10-ドデカトリエノイル)-4-メチルピペラジン
- 1-(3, 7, 11-トリメチル-2, 6, 10-ドデカトリエノイル)-4-メチル-ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン
- N-メチル-N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-6, 10, 14-ヘキサデカトリエノイル)-エタノールアミン
- 3-(3, 7, 11-トリメチル-2, 6, 10-ドデカトリエノイルアミノ)-1-エチルピペリジン

- カトリエノイルアミノ) - 1-エチルピペリジン
- 2-(3, 7, 11-トリメチル-2, 6, 10-ドデカトリエノイルアミノメチル) - 1-エチルピロリジン
 - N-(3, 7, 11, 15, 19-ペンタメチル-2, 6, 10, 14, 18-エイコサペンタエノイル) - エタノールアミン
 - N-(3, 7, 11, 15, 19-ペンタメチル-2, 6, 10, 14, 18-エイコサペンタエノイル) - プロパノールアミン
 - N-(3, 7, 11, 15, 19-ペンタメチル-2, 6, 10, 14, 18-エイコサペンタエノイル) - ジエタノールアミン
 - N-(3, 7, 11, 15, 19-ペンタメチル-2, 6, 10, 14, 18-エイコサペンタエノイル) - グリシン
 - N-(3, 7, 11, 15, 19-ペンタメチル-2, 6, 10, 14, 18-エイコサペンタエノイル) - エチレンジアミン
 - N-(3, 7, 11, 15, 19-ペンタメチル-2, 6, 10, 14, 18-エイコサペンタエノイル) - 3-ヒドロキシピペリジン
 - N-(3, 7, 11, 15, 19-ペンタメチル-2, 6, 10, 14, 18-エイコサペンタエノイル) - 2-ヒドロキシメチルピペリジン
 - N-(3, 7, 11, 15, 19-ペンタメチル-2, 6, 10, 14, 18-エイコサペンタエノイル) - 3-ジメチルアミノピペリジン
 - N-(3, 7, 11, 15, 19-ペンタメチル-2, 6, 10, 14, 18-エイコサペンタエノイル) - 2-ジメチルアミノメチルピペリジン
 - N-(3, 7, 11, 15, 19-ペンタメチル-2, 6, 10, 14, 18-エイコサペンタエノイル) - 3-ジメチルアミノピロリジン
 - N-(3, 7, 11, 15, 19-ペンタメチル-2, 6, 10, 14, 18-エイコサペンタエノイル) - 3-ジエチルアミノピペリジン
 - N-(3, 7, 11, 15, 19-ペンタメチル-2, 6, 10, 14, 18-エイコサペンタエノイル) - 2-ジエチルアミノメチルピペリジン
 - 1-(3, 7, 11, 15, 19-ペンタメチル-2, 6, 10, 14, 18-エイコサペンタエノイル) - 4-メチルピペラジン
 - 1-(3, 7, 11, 15, 19-ペンタメチル-2, 6, 10, 14, 18-エイコサペンタエノイル) - 4-メチル-ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン
 - N-メチル-N-(3, 7, 11, 15, 19-ペンタメチル-2, 6, 10, 14, 18-エイコサペンタエノイル) - エタノールアミン
 - 3-(3, 7, 11, 15, 19-ペンタメチル-2, 6, 10, 14, 18-エイコサペンタエノイルアミノ) - 1-エチルピペリジン
 - 2-(3, 7, 11, 15, 19-ペンタメチル-2, 6, 10, 14, 18-エイコサペンタエノイルアミノメチル) - 1-エチルピロリジン
- 本発明によって提供されるポリカルボン酸アミドはいずれも文献未収載の新規化合物であり、優れた抗PAF作用および抗トロンビン作用を有し、抗PAF作用、抗トロンビン作用に基づく種々の医薬として有用である。PAFとは、血小板活性化因子 (platelet activating factor) であり、1966年Barbaroらによって免疫グロブリンE (IgE) で感作されたウサギ好塩基球が、血小板を脱顆粒し凝集させる因子を放出することが見いだされ、1972年Benvenisteらによって、PAFと命名され、1979年Demopoulosらによりその構造は1-アルキル-2-アセチル-sn-グリセロール-3-ホスホコリンであることが明らかにされたもので、血小板凝集の新しいメディエーターであるアセチル基をもつアルキルエーテルリン脂質である。ヒトの血管内凝固症候群 (DIC) は、血液の凝固性が異常に亢進し、微小循環系で広範囲に血液が凝固し、多数の血栓が形成される状態であり、このような状態をひきおこす因子の一つがトロンビンであるが、本発明

化合物は、抗トロンビン作用を有する。更に本発明化合物は、抗PAF作用をも有する注目すべき化合物であり、結局抗トロンビン作用、抗PAF作用の両者を有するので優れた抗血栓剤として有用である。血栓の形成は、血管腔狭窄、閉塞を生じ、心臓、脳、肺などの主要臓器に虚血性病変や梗塞を生じる。したがって本発明化合物は心筋梗塞、狭心症、脳血栓、DIC、慢性動脈閉塞などの治療・予防に有用である。上記の血栓症の予防・治療剤のほかに抗PAF作用に基づく医薬としては、例えば抗炎症剤、抗喘息剤、抗動脈硬化剤、抗ショック剤、血圧調節剤、免疫機能調節剤、抗アレルギー剤などをあげることができる。

本発明は、本発明化合物が意外にもこの抗PAF作用、抗トロンビン作用を有していることを見出しこれに基づいて完成したものである。この種の構造式のもので抗PAF作用を有するものは知られていない。

本発明化合物(I)は、種々の方法によって製造することができるが、その中で通常用いられる方

加してもよい。塩基類としては、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基類、ピリジン、トリエチルアミン等の第三級アミン類が使用される。

反応は、通常例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、低級アルコールまたはこれら2種以上の溶媒の混合物が用いられる。

次に本発明化合物の効果を詳細に説明するため実験例を掲げる。

実験例

(1) 抗PAF作用

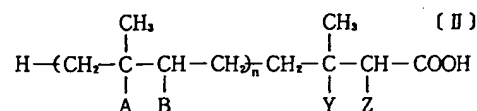
実験方法

(イ) 洗浄血小板浮遊液(以下単にW.P.と略す)の調製

体重2.5kgの雄性ウサギを用い、頸動脈より血液を採血した。その際、抗凝固剤として3.13%クエン酸ソーダ溶液を、血液9容に対し、1容になるように添加した。得られた血液は、200×g 20分間遠心分離することにより、

法の一例を示せば次の如くである。

すなわち、一般式



(式中、A、B、Y、Zおよびnは前記の意味を有する。)で表わされるポリプレニルカルボン酸またはその反応性誘導体を、次の一般式RH〔III〕(式中Rは前記の意味を有する)で表わされるアミンと反応せしめてアミド化し目的物質ポリプレニルカルボン酸アミド〔I〕を製造する。〔II〕の反応性誘導体とは、例えば〔II〕のハロゲン化物、無水物、混合酸無水物などをあげることができる。この際、必要によりN、N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N、N'-ジエチルカルボジイミド、リン酸トリアルキルエステル、ポリリン酸エチルエステル、トシルクロライドなどの脱水剤の存在下で反応をおこなうことにより反応を円滑におこなうことが可能である。また反応により生ずるハロゲン化水素を補集して反応を促進させるために塩基類を添

血小板浮遊血漿(以下PRPと略する)を分離した。このPRPを1,000×g 15分間、更に遠心分離し、血小板を血漿から分離した。沈渣の血小板は、Ca²⁺を除き、1%牛血清アルブミン(BSA)を添加したTyrode溶液(Tyrode-Ca²⁺)で2回洗浄し、最終的に9×10⁵個/μlの血小板が含まれるようにTyrode-Ca²⁺に浮遊させた。

(ロ) 検体およびPAFの調整

検体は生理的食塩水に溶解あるいは懸濁した。PAFは、1%BSAを含有するTyrode液に溶解した。なおPAFは、J. J. Godfroidらの方法によりD-マンニトールより合成したものをを用いた〔FEBS Letters 116, 161-164 (1980)〕

(ハ) 血小板凝集の測定

シェンコ社製の血小板凝集計を用い、Bornらの比濁法にしたがって測定した。各種濃度の検体溶液を0.25mlのW.P.とあらかじめ4分間37℃でpreincubationし、最終濃度が30ng/mlとなるようにPAFを添加し、血小板凝集を惹

起した。

凝集前すなわち凝集惹起剤添加前のW.P.の透過率を0とし、Tyrode溶液の透過率を100とした。W.P.に、PAF溶液添加後、凝集が進行するにつれ、光透過率が増加する。凝集が最大になったときの光透過率の値を最大凝集(M_A Maximum Aggregation以下単にM_Aと称する)とし、凝集の度合の指標とした。

血小板凝集の抑制率は対照として生理食塩水を添加したW.P.での凝集を0%抑制として次式により算出した。

$$\text{凝集抑制率(\%)} = \frac{\text{M.A. Control} - \text{M.A. Sample}}{\text{M.A. Control}} \times 100$$

M. A. Control : 生理食塩水添加後 PAF で血小板凝集惹起時の最大凝集

M. A. Sample : 検体添加後 PAF で血小板凝集惹起時の最大凝集

(2) 抗トロンビン作用

血小板凝集惹起剤として、PAFのかわりに最終

濃度 0.2単位/ml の牛トロンピンを用い、全く同様の操作をおこない抗トロンビン作用を測定した。

上記の測定結果を表1に示す。

表1 (その1)

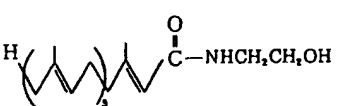
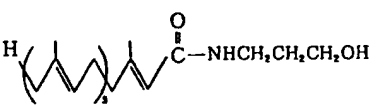
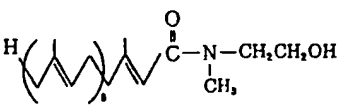
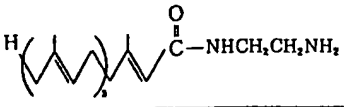
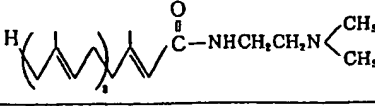
化 合 物	濃 度 (μ M)	阻 害 率 PAF (%)	阻 害 率 トロンビン (%)
	50	50	—
	50	22.1	11.6
	50	16.3	3.9
	50	80.8	—
	50	90.8	70.5

表1 (その2)

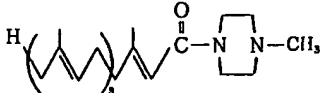
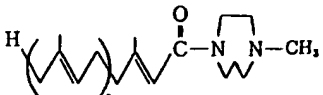
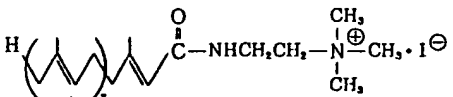
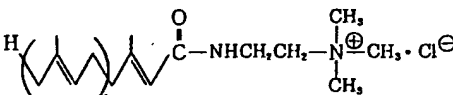
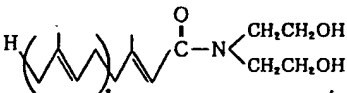
化 合 物	濃 度 (μ M)	阻 害 率 PAF (%)	阻 害 率 トロンビン (%)
	50	51.2	43.3
	50	93.1	83.7
	50	100	92
	50	93.9	86.5
	50	76.4	—

表1 (その3)

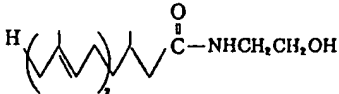
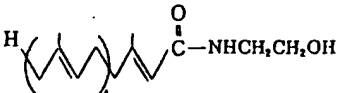
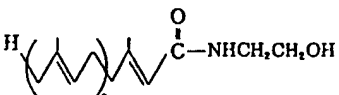
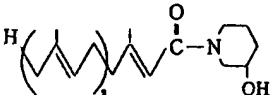
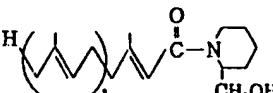
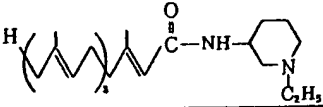
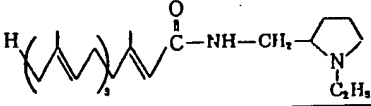
化 合 物	濃 度 (μ M)	阻 害 率 PAF (%)	阻 害 率 トロンビン (%)
	50	31.4	—
	50	22.7	—
	50	18.7	—
	50	27.4	19.2
	50	34.4	27.4

表1(その4)

化 合 物	濃 度 (μ M)	阻 害 率 PAF (%)	阻 害 率 トロンビン(%)
	50	80.3	24.2
	50	87.0	79.6

上記の実験例により本発明化合物は、優れた抗 PAF 作用を有し、したがって、抗 PAF 作用に基づく医薬として有用である。実際の例としては、血栓症の予防・治療剤のほか、例えば抗炎症剤、抗喘息剤、抗動脈硬化剤、抗ショック剤、血圧調節剤、免疫機能調節剤、抗アレルギー剤などをあげることができる。

本発明化合物は、極めて毒性の低く、安全性が非常に高いものであり、したがって長期連用投与が可能であり、この意味でも本発明の価値は高い。

すなわち、SD系ラット(体重約 200g)に本発明の代表的化合物である前記の実験例記載の化合物を 500mg/kg を経口投与したが、死亡例、副作用は何ら観察されなかった。

本発明化合物を、抗 PAF 作用に基づく医薬として患者に投与する際の投与量は、疾患の種類、症状の程度、化合物の種類、患者の年齢などにより大きく異なり特に限定されないが、成人 1 日あたり約 10mg~1,000mg、好ましくは約 50mg~300mg を経口若しくは非経口的に投与する。投与剤として

は、例えば散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、注射剤などがあげられる。製剤化の際は、通常の製剤担体を用い、常法により製造する。

すなわち、経口用固形製剤を調製する場合は主薬に賦形剤、更に必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などとする。

賦形薬としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキチプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ポリビニルピロリドンなどが、崩壊剤としては例えば、デンプン、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等が、滑沢剤としては例えば、ステアリン酸

マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、竜腦、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤、顆粒剤には糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろんさしつかえない。

注射剤を調製する場合には、主薬に必要によりpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤などを添加し、常法により皮下、筋肉内、静脈内用注射剤とする。

家畜、家禽などの動物に投与する際も、経口投与若しくは非経口投与により投与する。経口投与は通常飼料に添加しておこなう。また非経口投与の例をあげれば、常法により注射剤を調製し、皮下、筋肉内、静脈内などに投与する。

次に本発明化合物の代表的化合物であるN-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)エタノールアミン(以下主薬

し、その後15分攪拌した。これにエタノールアミン1.8mlを加えて、室温で30分攪拌したのち、水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水層と分離後、5%塩酸水、次いで水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒留去して得た反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製して、無色油状の標題化合物6.5g(収率94%)を得た。

○元素分析値: $C_{22}H_{42}NO_2$ として

	C	H	N
理論値%	76.03	10.73	4.03
実測値%	76.00	10.31	3.94

○Mass (m/z): 347 (M^+)

○NMR (δ , $CDCl_3$): 1.59 (9H, s), 1.68 (3H, s),
1.9~2.2 (12H), 2.12 (3H, d, J=1),
2.90 (1H, br), 3.3~3.5 (2H), 3.35~3.7 (2H),
5.06 (3H, m), 5.52 (1H, s), 5.94 (1H, br, s),

実施例 2.

N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2-ヘキサデセノイル)エタノールアミン

と称する)を有効成分とした製剤例を示す。

製剤例 (錠剤)

主 薬	10 g
無水ケイ酸	50 g
結晶セルロース	70 g
コーンスターチ	36 g
ヒドロキシプロピルセルロース	10 g
ステアリン酸マグネシウム	4 g

上記の処方で常法により錠剤(1錠 180mg)とした。

次に、本発明の実施例を具体的に掲げるが、本発明がそれらに限定されることがないことはいうまでもない。

実施例 1.

N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-エタノールアミン
3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエン酸6.1gをテトラヒドロフラン50mlに溶解し、これにトリエチルアミン3.1mlを加え、攪拌氷冷下クロロ炭酸エチル2.1mlを滴下

3, 7, 11, 15-テトラメチル-2-ヘキサデカエン酸6.2gとエタノールアミン1.8mlを出発物質とし、実施例1の方法と同様の反応処理をおこない無色油状の標題化合物6.7g(収率95%)を得た。

○元素分析値: $C_{22}H_{42}NO_2$ として

	C	H	N
理論値%	74.73	12.26	3.96
実測値%	74.54	12.33	3.88

○Mass (m/z): 353 (M^+)

○NMR (δ , $CDCl_3$): 0.84 (12H, d, J=7),
1.0~1.5 (20H, m), 1.81 (3H, d, J=1),
2.4~2.7 (2H, m), 3.3~3.5 (2H, m),
3.6~3.8 (2H, m), 5.52 (1H, s), 5.70 (1H, br)

実施例 3.

N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-ヘキサデカノイル)-エタノールアミン

実施例1で得られたN-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-エタノールアミン6.5gをパラジウム-炭素触媒下、エタノール40ml中で水素添加後、エタノール

層と触媒を分離し溶媒を留去して、無色油状の標題化合物 6.7g (収率 94%) を得た。

○ 元素分析値: $C_{22}H_{42}NO_2$ として

	C	H	N
理論値%	74.30	12.76	3.94
実測値%	74.20	12.84	3.91

○ Mass (m/Z): 355 (M^+)

○ NMR (δ , $CDCl_3$): 0.86 (15H, d, J=6),

1.0~1.5 (23H), 1.96 (2H, m),

3.3~3.8 (4H), 6.05 (1H, br)

実施例 4.

N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-6, 10, 14-ヘキサデカトリエノイル)-エタノールアミン

3, 7, 11, 15-テトラメチル-6, 10, 14-ヘキサデカトリエン酸 6.1g とエタノールアミン 1.8ml を出発物質として、実施例 1 と同様の処理をおこない無色油状の標題化合物 6.4g (収率 92%) を得た。

○ 元素分析値: $C_{27}H_{48}NO_2$ として

	C	H	N
理論値%	78.02	10.91	3.37
実測値%	77.93	10.99	3.30

○ Mass (m/Z): 415 (M^+)

○ NMR (δ , $CDCl_3$): 1.60 (12H, s), 1.68 (3H, s),

1.8~2.2 (17H), 2.14 (3H, d, J=1),

3.2~3.8 (4H), 5.08 (4H, m), 5.59 (1H, br, s),

6.26 (1H, br, t)

実施例 6.

N-(3, 7, 11-トリメチル-2, 6, 10-ドデカトリエノイル)-エタノールアミン

3, 7, 11-トリメチル-2, 6, 10-ドデカトリエン酸 4.7g とエタノールアミン 1.8ml を出発物質として実施例 1 と同様の処理をして無色油状の標題化合物 5.2g (収率 94%) を得た。

○ 元素分析値: $C_{17}H_{32}NO_2$ として

	C	H	N
理論値%	73.07	10.46	5.01
実測値%	73.00	10.53	5.06

○ 元素分析値: $C_{22}H_{42}NO_2$ として

	C	H	N
理論値%	75.59	11.25	4.01
実測値%	75.47	11.39	4.08

○ Mass (m/Z): 349 (M^+)

○ NMR (δ , $CDCl_3$): 0.94 (3H, d, J=5),

1.1~1.5 (3H, m), 1.60 (9H, s), 1.68 (3H, s),

1.8~2.2 (12H), 3.3~3.8 (4H, m),

4.16 (1H, br), 5.09 (3H, m), 6.72 (1H, br)

実施例 5.

N-(3, 7, 11, 15, 19-ペンタメチル-2, 6, 10, 14, 18-エイコサペンタエノイル)-エタノールアミン

3, 7, 11, 15, 19-ペンタメチル-2, 6, 10, 14, 18-エイコサペンタエン酸 7.4g とエタノールアミン 1.8ml を出発物質として実施例 1 と同様の処理をして無色油状の標題化合物 7.7g (収率 93%) を得た。

○ Mass (m/Z): 279 (M^+)

○ NMR (δ , $CDCl_3$): 1.60 (6H, s), 1.68 (3H, s),

1.8~2.3 (8H), 2.12 (3H, s), 3.2~3.8 (4H),

4.20 (1H, br), 5.08 (2H, m), 5.60 (1H, br, s),

6.76 (1H, br)

実施例 7.

N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-ジエタノールアミン

3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエン酸 6.1g とジエタノールアミン 2.9ml を出発物質として実施例 1 の方法に従い反応処理して、無色油状の標題化合物 7.0g (収率 90%) を得た。

○ 元素分析値: $C_{24}H_{44}NO_2$ として

	C	H	N
理論値%	73.61	10.55	3.58
実測値%	73.52	10.66	3.51

○ Mass (m/Z): 391 (M^+)

○ NMR (δ , CDC ℓ_3): 1.61 (9H, s), 1.68 (3H, s),
1.8~2.2 (12H), 2.12 (3H, d, J=2),
3.4~3.9 (8H), 4.56 (2H, br), 5.08 (3H, m),
5.88 (1H, br, s)

実施例 8.

N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-グリシン

3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエン酸 6.1g とグリシンエチルエステル塩酸塩を実施例 1 に従い (ただし, トリエチルアミンは 6.5ml 用いた) 反応処理した後, エタノール中カ性カリ 2.7g, 加熱還流 30 分行った。反応終了後水を加え, 酢酸エチルで抽出し水洗後硫酸マグネシウムで乾燥し, 溶媒留去して淡褐色油状の標題化合物 6.1g (収率 85%) を得た。

○ 元素分析値: C $_{22}$ H $_{32}$ NO $_2$ として

	C	H	N
理論値(%)	73.09	9.76	3.87
実測値(%)	72.97	9.80	3.79

○ Mass (m/Z): 361 (M $^+$)

○ 元素分析値: C $_{22}$ H $_{32}$ N $_2$ O として

	C	H	N
理論値(%)	76.25	11.05	8.08
実測値(%)	76.22	11.10	8.10

○ Mass (m/Z): 346 (M $^+$)

○ NMR (δ , CDC ℓ_3): 1.56 (9H, s), 5.05 (3H, m),
1.64 (3H, s), 5.56 (1H, br, s), 1.75~2.20 (4H),
6.48 (1H, br), 2.16 (3H, d, J=1),
2.7~2.95 (2H), 3.1~3.4 (2H)

実施例 10.

N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-エチレンジアミン・塩酸塩

実施例 9 で得た N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-エチレンジアミンのメタノール溶液に塩酸ガスを通じ, 溶媒を留去して褐色油状の標題化合物 6.1g を得た。

○ NMR (δ , CDC ℓ_3): 1.59 (9H, s), 1.66 (3H, s),
1.7~2.2 (12H), 2.10 (3H, s), 4.02 (2H, br,
d, J=5), 5.04 (3H, m), 5.60 (1H, br, s),
6.08 (1H, br), 6.37 (1H, br)

実施例 9.

N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-エチレンジアミン

3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエン酸 6.1g のテトラヒドロフラン 50ml 溶液にトリエチルアミン 3.1ml を加えておき攪拌氷冷下クロル炭酸エチル 2.1ml を滴下し 15 分攪拌した。

これにエチレンジアミン 2.0ml を加え室温で 30 分攪拌したのち水を加えクロロホルムにより抽出した。

クロロホルム層を水洗後, 硫酸マグネシウムで乾燥し, 溶媒留去して得られる反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製して淡褐色油状の標題化合物 5.5g (収率 80%) を得た。

○ 元素分析値: C $_{22}$ H $_{32}$ N $_2$ O C ℓ として

	C	H	N	C ℓ
理論値(%)	68.99	10.26	7.32	9.26
実測値(%)	68.79	10.50	7.15	9.20

○ Mass (m/Z): ³⁸⁴848 (M $^+$, C ℓ^{37}) 382 (M $^+$, C ℓ^{35})

○ NMR (δ , CDC ℓ_3): 1.60 (9H, s), 1.68 (3H, s),
1.7~2.3 (15H), 2.18 (3H, d, J=1),
3.0~4.0 (4H), 5.08 (3H, m), 5.74 (1H, br),
7.80 (1H, br)

実施例 11.

N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-N', N'-ジメチルエチレンジアミン

3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエン酸 6.1g と N, N'-ジメチルエチレンジアミン 3.3ml を出発物質として実施例 9 と同様な処理をおこない淡黄色油状の標題化合物 6.5g (収率 88%) を得た。

○ 元素分析値: $C_{24}H_{42}N_2O$ として

	C	H	N
理論値(%)	76.95	11.30	7.48
実測値(%)	76.85	11.31	7.43

○ Mass (m/Z): 374 (M^+)

○ NMR (δ , $CDCl_3$): 1.60 (9H, s), 1.68 (3H, s),
1.8~2.2 (12H), 2.24 (6H, s), 2.26 (3H, s),
2.3~2.5 (2H), 2.8~3.0 (2H), 5.0 (3H, m),
5.56 (1H, br, s), 6.14 (1H, br)

実施例12.

N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-N', N', N'-トリメチルエチレンジアミнокロライド

実施例11で得たN-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-N', N'-ジメチルエチレンジアミン6.5gのベンゼン50ml溶液に室温でクロロメタンガスを通じ溶媒を留去して白色ロウ状の標題化合物7.4gを得た。

○ 元素分析値: $C_{25}H_{44}N_2O$ $C\ell$ として

	C	H	N	$C\ell$
理論値(%)	70.63	10.67	6.57	8.34
実測値(%)	70.69	10.51	6.58	8.19

○ Mass (m/Z): 426 (M^+ , $C\ell^{37}$), 424 (M^+ , $C\ell^{35}$)

○ NMR (δ , $CDCl_3$): 1.60 (9H, s), 1.68 (3H, s),
1.8~2.2 (12H), 2.14 (3H, d, J=2), 2.24 (9H, s),
2.3~2.5 (2H), 3.2~3.5 (2H), 5.08 (3H, m),
5.56 (1H, br, s), 6.04 (1H, br)

実施例13.

N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-N', N', N'-トリメチルエチレンジアミンヨードライド

実施例11で得たN-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-N', N'-ジエチルエチレンジアミン6.5gに、ヨウ化メチル3.4gを加え、室温で15分放置後、余剰のヨウ化メチルを留去して、褐色の標題化合物9.0gを得た。

○ 融点 ($^{\circ}C$): 53~55

○ 元素分析値: $C_{27}H_{48}N_2OI$ として

	C	H	N	I
理論値(%)	58.17	8.78	5.42	24.57
実測値(%)	57.98	8.80	5.41	24.66

○ Mass (m/Z): 516 (M^+)

○ NMR (δ , $CDCl_3$): 1.60 (9H, s), 1.68 (3H, s),
1.8~2.2 (12H), 2.16 (3H, d, J=2), 3.46 (9H, s),
3.84 (4H, br, s), 5.08 (3H, m), 5.72 (1H, br, s),
7.40 (1H, br)

実施例14.

N-メチル-N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-エタノールアミン

3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエン酸6.1gとN-メチルエタノールアミン2.4mlを実施例1に従い反応処理して無色油状の標題化合物6.6g(収率92%)を得た。

○ 元素分析値: $C_{28}H_{50}NO_2$ として

	C	H	N
理論値(%)	76.40	10.87	3.87
実測値(%)	76.38	10.90	3.90

○ Mass (m/Z): 361 (M^+)

○ NMR (δ , $CDCl_3$): 1.58 (9H, s), 1.64 (3H, s),
1.8~2.2 (12H), 2.12 (3H, s), 2.95 (3H, d, J=1),
3.2~3.8 (4H), 4.30 (1H, br), 5.06 (3H, m),
5.76 (1H, br, s)

実施例15.

N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-3-ヒドロキシシベリジン

3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエン酸6.1gと3-ヒドロキシシベリジン3.0gを実施例1に従い反応処理して無色油状の標題化合物7.4g(収率96%)を得た。

○元素分析値: $C_{11}H_{11}NO_2$ として

	C	H	N
理論値%	77.47	10.67	3.61
実測値%	77.41	10.71	3.59

○Mass (m/Z): 387 (M^+)

○NMR (δ , $CDCl_3$): 1.60 (9H, s), 1.68 (3H, s),
1.6~2.2 (16H), 2.12 (3H, br, s),
2.7~3.9 (6H), 5.08 (3H, m),
5.82 (1H, br, s)

実施例16.

N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-2-ヒドロキシメチルピペリジン

3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエン酸 6.1g と 2-ヒドロキシメチルピペリジン 3.5g を実施例 1 に従って反応処理し無色油状の標題化合物 7.5g (収率 94%) を得た。

○Mass (m/Z): 361 (M^+)

○NMR (δ , $CDCl_3$): 1.59 (9H, s), 1.67 (3H, s),
1.5~1.8 (2H), 2.13 (3H, d, J=1),
1.9~2.2 (13H), 3.3~3.7 (4H), 5.09 (3H, m),
5.56 (1H, br, s), 6.03 (1H, t, J=6),

実施例18.

N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-1-アミルアルコールアミン

3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエン酸 6.1g と 1-アミルアルコールアミン 3.1g を実施例 1 と同様な処理をおこない無色油状の標題化合物 7.4g (収率 95%) を得た。

○元素分析値: $C_{21}H_{33}NO_2$ として

	C	H	N
理論値%	77.07	11.13	3.60
実測値%	77.01	11.20	3.53

○Mass (m/Z): 389 (M^+)

○元素分析値: $C_{20}H_{29}NO_2$ として

	C	H	N
理論値%	77.75	10.79	3.49
実測値%	77.73	10.83	3.30

○Mass (m/Z): 401 (M^+)

○NMR (δ , $CDCl_3$): 1.60 (9H, s), 1.68 (3H, s),
1.7~2.2 (18H), 2.12 (3H, br, s),
3.2~4.0 (6H), 5.08 (3H, m), 5.74 (1H, br),

実施例17.

N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-プロパノールアミン

3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエン酸 6.1g とプロパノールアミン 2.3ml を出発物質として実施例 1 と同様の方法により無色油状の標題化合物 6.6g (収率 92%) を得た。

○元素分析値: $C_{21}H_{33}NO_2$ として

	C	H	N
理論値%	76.40	10.87	3.87
実測値%	76.23	10.95	3.77

○NMR (δ , $CDCl_3$): 1.4~1.8 (6H, m), 1.60 (9H, s),
1.68 (3H, s), 1.9~2.2 (12H), 2.13 (3H, d, J=1),
2.44 (1H, s), 3.1~3.7 (4H), 5.10 (3H, m),
5.54 (1H, br, s), 5.71 (1H, t, J=5)

実施例19.

1-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-1-メチルピペラジン

3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエン酸 6.1g と 1-メチルピペラジン 3.3ml を実施例 9 と同様な処理をし無色油状の標題化合物 6.9g (収率 90%) を得た。

○元素分析値: $C_{21}H_{33}N_2O$ として

	C	H	N
理論値%	77.66	10.95	7.25
実測値%	77.45	11.10	7.30

○Mass (m/Z): 386 (M^+)

○NMR (δ , $CDCl_3$): 1.60 (9H, s), 1.68 (3H, s),
1.86 (3H, d, J=1), 1.9~2.2 (12H),
2.29 (3H, s), 2.2~2.45 (4H), 3.4~3.7 (4H),

5.10 (3H, m), 5.74 (1H, br, s)

実施例20.

1-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-4-メチル-ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン

3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエン酸 6.1g と 4-メチル-1-ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン 3.4g を実施例9の方法と同様に処理して、無色油状の標題化合物 7.5g (収率 94%) を得た。

○ 元素分析値: $C_{28}H_{44}N_2O$ として

	C	H	N
理論値(%)	77.94	11.07	6.99
実測値(%)	77.85	11.10	7.03

Mass (m/z): 400 (M^+)

○ NMR (δ , $CDCl_3$): 1.60 (9H, s), 1.68 (3H, s),
1.91 (3H, d, J=1), 1.7~2.3 (14H),
2.35 (3H, s), 2.45~2.7 (4H), 3.4~3.75 (4H),
5.08 (3H, m), 5.78 (1H, br, s)

実施例22.

3-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイルアミノ)-1-エチルピペリジン

3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエン酸 6.1g と 3-アミノ-1-エチルピペリジン 3.8g を実施例9と同様に処理して、淡黄色油状の標題化合物 7.4g (収率 90%) を得た。

○ 元素分析値: $C_{27}H_{46}N_2O$ として

	C	H	N
理論値(%)	78.20	11.18	6.76
実測値(%)	78.41	11.21	6.70

○ Mass (m/z): 414 (M^+)

○ NMR (δ , $CDCl_3$): 1.04 (3H, t), 1.58 (12H, s),
1.66 (3H, s), 1.7~2.5 (22H, m), 4.08 (1H, m),
5.08 (3H, m), 5.56 (1H, s), 6.04 (1H, br)

実施例23.

2-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイルアミノメチル)-1-エチルピペリジン

実施例21.

N-(3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエノイル)-エタノールアミン

3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエン酸 6.1g と エタノールアミン 2.3g を実施例1の方法と同様な処理をおこない、無色油状の標題化合物 6.0g (収率 83%) を得た。

○ 元素分析値: $C_{22}H_{37}NOS$ として

	C	H	N	S
理論値(%)	72.67	10.26	3.85	8.82
実測値(%)	72.55	10.31	3.80	8.91

○ Mass (m/z): 363 (M^+)

○ NMR (δ , $CDCl_3$): 1.60 (9H, s), 1.69 (3H, s),
1.9~2.3 (13H), 2.15 (3H, s), 2.5~2.8 (2H),
3.3~3.6 (2H), 5.11 (3H, m), 5.57 (1H, br, s),
5.85 (1H, br)

3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカテトラエン酸 6.1g と 2-アミノメチル-1-エチルピペリジン 3.8g を実施例9と同様に処理して、淡黄色油状の標題化合物 7.8g (収率 94%) を得た。

○ 元素分析値: $C_{27}H_{46}N_2O$ として

	C	H	N
理論値(%)	78.20	11.18	6.76
実測値(%)	78.39	11.20	6.74

○ Mass (m/z): 414 (M^+)

○ NMR (δ , $CDCl_3$): 1.40 (3H, t), 1.58 (9H, s),
1.64 (3H, s), 1.8~2.2 (20H, m),
2.6~3.4 (3H, m), 3.60 (3H, m), 5.08 (3H, m),
5.70 (1H, s), 7.76 (1H, br)

特許出願人

エーザイ株式会社

第1頁の続き

⑤Int. Cl.³

C 07 D 211/56

243/08

295/18

識別記号

庁内整理番号

7138-4C

6970-4C

6917-4C

⑦発明者 北村真一

東京都板橋区志村1-34-7

504

⑦発明者 鈴木赳

茨城県稲敷郡牛久町栄町1-56

-107

⑦発明者 阿部信也

茨城県稲敷郡茎崎村大字城山40

-2

⑦発明者 中本浩司

土浦市中貫板谷町712-91

⑦発明者 梶原彰治

茨城県筑波郡谷田部町新井29-

4

⑦発明者 藤森徹

茨城県筑波郡豊里町東光台2-

9-9

⑦発明者 原田耕吉

茨城県筑波郡谷田部町春日4-

19-13